DIALOG(R)File 351: Derwent WPI (c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0010385331

WPI Acc no: 2000-195437/ XRAM Acc no: C2000-060663

Aerosol formulation for drug administration, containing small amount of cromoglycate or nedocromil salt as drug carrier, to improve dispersion, stability and accuracy of dosing

Patent Assignee: JAGO RESEARCH AG (JAGO-N)

Inventor: HERZOG K; KELLER M; KRAUS H; KURT H; MALER R; MANFRED K;

MUELLER-WALZ R; MULLER-WALZ R; RUDI M

Patent Family: 15 patents, 34 countries

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
WO 2000007567	A1	20000217	WO 1999CH360	Α	19990802	200017	В
AU 199948939	A	20000228	AU 199948939	Α	19990802	200030	E
NO 200100531	A	20010131	WO 1999CH360	A	19990802	200129	E
			NO 2001531	A	20010131	,	
EP 1102579	A1	20010530	EP 1999932599	A	19990802	200131	E
			WO 1999CH360	A	19990802		
ZA 200100569	A	20010926	ZA 2001569	A	20010119	200161	E
CN 1315852	A	20011003	CN 1999810436	A	19990802	200205	E
AU 749697	В	20020704	AU 199948939	A	19990802	200255	E
JP 2002522374	W	20020723	WO 1999CH360	A	19990802	200263	E
			JP 2000563253	A	19990802		
NZ 509489	A	20021025	NZ 509489	A	19990802	200274	E
			WO 1999CH360	A	19990802		
US 6475467	B1	20021105	WO 1999CH360	A	19990802	200276	E
			US 2001744798	A	20010420		
EP 1102579	B1	20030319	EP 1999932599	A	19990802	200325	E
			WO 1999CH360	A	19990802		
DE 59904648	G	20030424	DE 59904648	A	19990802	200328	E
			EP 1999932599	A	19990802		
			WO 1999CH360	A	19990802	•	
ES 2193726	T3	20031101	EP 1999932599	A	19990802	200382	E
IN 200100067	P2	20050624	WO 1999CH360	A	19990802	200572	E
			IN 2001KN67	A	20010116		
CN 1150890	C	20040526	CN 1999810436	A	19990802	200617	E

Priority Applications (no., kind, date): CH 19981633 A 19980804

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing No	otes
WO 2000007567	A1		<u></u>	0		
National Designated States,Original	AU.C	A CN	IN J	P NO N	NZ US ZA	
Regional Designated States,Original	AT B	Е СН	CY	DE DK	ES FI FR GB GR IE IT L	U MC NL PT SE
AU 199948939	Α	EN			Based on OPI patent	WO 2000007567
NO 200100531	A	NO			PCT Application	WO 1999CH360
EP 1102579	A1	DE			PCT Application	WO 1999CH360
					Based on OPI patent	WO 2000007567
Designated States,Original ZA 200100569	MC N	IK NI EN	L PT 39	RO SE	SI	
AU 749697	В	EN			Previously issued patent	AU 9948939
					Based on OPI patent	WO 2000007567
JP 2002522374	W	JA	28		PCT Application	WO 1999CH360
				<b></b>	Based on OPI patent	WO 200000756
NZ 509489	A	EN			PCT Application	WO 1999CH360
		;			Based on OPI patent	WO 2000007567
US 6475467	B1	EN			PCT Application	WO 1999CH360
				-	Based on OPI patent	WO 200000756
EP 1102579	B1	DE			PCT Application	WO 1999CH360
					Based on OPI patent	WO 200000756
Regional	AT B SE	E CH	CY	DE DK	ES FI FR GB GR IE IT L	I LU MC NL PT
States,Original	G	DE			Application	EP 1999932599
States,Original		DE			Application PCT Application	
States,Original		DE			: 1	
States,Original		DE			PCT Application	WO 1999CH360
Designated States,Original DE 59904648 ES 2193726		DE ES			PCT Application Based on OPI patent	WO 1999CH360 EP 1102579

### **Alerting Abstract WO A1**

NOVELTY - A medicinal aerosol formulation contains (A) a pharmacologically inactive amount of a solid salt of cromoglycic acid and/or nedocromil, (B) an effective amount of a finely divided drug having an average particle diameter of less than 6 mum and (C) a liquid propellant in which drug (B) is suspended.

ACTIVITY - Antiallergic; antiinflammatory.

MECHANISM OF ACTION - beta-Mimetic; anticholinergic.

USE - The formulation is useful for the administration of drugs (B) by inhalation. (B) is specifically a beta-mimetic, anticholinergic, antiallergic or antiinflammatory agent, especially formoterol, salmeterol, fenoterol, clenbuterol, levabuterol, ipratropium, oxitropium, glycopyrronium, tiotropium, budesonide, ciclesonide, mometasone, fluticasone, beclomethasone, flunisolide, loteprednol, triamcinolone, amiloride or rofleponide (or their salts or derivatives) (all claimed).

ADVANTAGE - Use of low, pharmacologically inactive amounts of (A) as a carrier for (B) improves the dispersion characteristics, increases the chemical and physical stability of moisture-sensitive (B), allows accurate dosing (even at low dosages, e.g. below 10 mug) and eliminates the need for inclusion of surfactants.

Original Publication Data by Authority

### **Original Abstracts:**

The invention relates to the use of pharmaceutically acceptable solid salts containing cromoglicic acid and/or nedocromil as a vehicle, at concentrations which are not therapeutically and prophylactically active, in suspension aerosol formulations of pharmaceutical active ingredients. Use of said salts improves dispersion characteristics, increases physical and chemical stability of active ingredients which are sensitive to moisture, allows for accurate dosing, especially of active ingredients even at low dosage, and generally suppresses the need for surface active agents.

The use of solid, pharmaceutically acceptable salts of cromoglycic acid and/or nedocromil as carriers in a therapeutically and prophylactically inefficacious amount in suspension aerosol formulations of pharmaceutical active compounds improves the dispersion properties, increases the chemical and physical stability of moisture-sensitive active compounds, makes possible a more accurate dosage, in particular even of low-dose active compounds, and as a rule permits the abandonment of surface-active agents.

Basic Derwent Week: 200017

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

A61K 9/12, 47/22

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 00/07567

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

17. Februar 2000 (17.02.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/CH99/00360

(22) Internationales Anmeldedatum: 2. August 1999 (02.08.99)

(30) Prioritätsdaten: 1633/98

4. August 1998 (04.08.98)

CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JAGO RE-SEARCH AG [CH/CH]; Seestrasse 91, CH-6052 Hergiswil

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KELLER, Manfred [DE/DE]; Hegegasse 7, D-79189 Bad Krozingen (DE), HERZOG, Kurt [CH/CH]; Burgfelderstrasse 204, CH-4055 Basel (CH). MÜLLER-WALZ, Rudi [DE/DE]; Hans-Vetter-Strasse 108, D-79650 Schopfheim (DE). KRAUS, Holger [DE/CH]; Hauptstrasse 12c, CH-4462 Rickenbach (CH).

(74) Anwalt: ZIMMERMANN, Hans; A. Braun Braun Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, IN, JP, NO, NZ, US, ZA, curopäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: MEDICINAL AEROSOL FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: MEDIZINISCHE AEROSOLFORMULIERUNGEN

#### (57) Abstract

The invention relates to the use of pharmaceutically acceptable solid salts containing cromoglicic acid and/or nedocromil as a vehicle, at concentrations which are not therapeutically and prophylactically active, in suspension aerosol formulations of pharmaceutical active ingredients. Use of said salts improves dispersion characteristics, increases physical and chemical stability of active ingredients which are sensitive to moisture, allows for accurate dosing, especially of active ingredients even at low dosage, and generally suppresses the need for surface active agents.

#### (57) Zusammenfassung

Die Verwendung von festen, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil als Träger in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge in Suspensionsaerosolformulierungen pharmazeutischer Wirkstoffe verbessert die Dispergierungseigenschaften, erhöht die chemische und physikalische Stabilität feuchtigkeitsempfindlicher Wirkstoffe, ermöglicht eine genauere Dosierung insbesondere auch niedrig dosierter Wirkstoffe und gestattet in der Regel den Verzicht auf oberflächenaktive Mittel.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

•
j
<b>)</b>
Tobago
-
aaten von

### Medizinische Aerosolformulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft medizinische Suspensionsaerosolformulierungen sowie eine neue Verwendung von Cromoglicinsäure- und Nedocromil-Salzen.

Zur Herstellung medizinischer Dosieraerosole eignen sich in der Regel nur Treibgase, die sich bei Raumtemperatur verflüssigen lassen und die bei sukzessivem Absprühen des Inhalts zu keiner oder nur allenfalls zu einer geringfügigen Abnahme des Binnendrucks im Behältnis führen. In 10 der Vergangenheit wurden üblicherweise Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKWs), wie z.B Trichlortrifluormethan (Fl1), Dichlordifluormethan (F12) und 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F114), und gelegentlich auch kurzkettige Alkane, wie z.B. Propan, Butan und Isobutan, verwendet.

Aufgrund der Ozonproblematik, hervorgerufen durch die Abspaltung von radikalischen Chloratomen aus den FCKWs, haben sich im Montrealer Abkommen viele Staaten darauf verständigt, die FCKWs als Treibmittel zukünftig nicht mehr zu verwenden. Gase, wie Kohlendioxid, Stickstoff und dergleichen, lassen sich zwar unter Druck verflüssigen, sind aber als Treibmittel für Dosieraerosole nicht brauchbar, weil der Binnendruck im Behältnis mit zunehmender Entleerung sehr stark abnimmt. Hingegen haben sich fluorierte Alkane, insbesondere Hydrofluoralkane (im Rahmen der vorliegenden 25 Erfindung auch als "HFA" bezeichnet) wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), als geeignete FCKW-Ersatzstoffe für den medizinischen Bereich erwiesen, da sie inert sind und eine sehr geringe Toxizität aufweisen. Aufgrund ihrer physikalischen

Eigenschaften, wie Druck, Dichte etc. sind sie besonders geeignet, um FCKWs wie F11, F12 und F114 als Treibmittel in Dosieraerosolen zu ersetzen.

Es hat sich jedoch gezeigt, dass die üblichen, in

FCKW-haltigen Dosieraerosolen verwendeten Hilfsstoffe, wie
Lecithin, Sorbitantrioleat und Ölsäure, in Hydrofluoralkanen, wie HFA 134 und HFA 227, nur unzureichend löslich
sind. Es wurde daher vorgeschlagen, entweder in an sich bekannter Weise die Löslichkeit durch Verwendung eines Cosolvens wie Ethanol zu verbessern oder die Wirkstoffteilchen
mit dem oberflächenaktiven Mittel zu überziehen oder statt dessen - auf ein oberflächenaktives Mittel zu verzichten oder spezielle, treibgaslösliche oberflächaktive
Mittel zu verwenden. Solche Vorschläge finden sich beispielsweise in US-A-2 868 691, US-A-3 014 844, DE-A-2 736
500, EP-A-0 372 777, WO-A-91/11495, EP-A-0 504 112, EP-B-0
550 031, WO-A-91/04011, EP-A-0 504 112 und WO-A-92/00 061.

Es ist allgemein bekannt, dass im Falle von Suspensionsformulierungen nur Wirkstoffteilchen, die kleiner als 6 µm sind, lungengängig sind. Zur gewünschten Deposition der Wirkstoffe in der Lunge, müssen diese deshalb vor der Verarbeitung mittels spezieller Verfahren, wie z.B. Stift-, Kugel- oder Luftstrahlmühlen zerkleinert bzw. mikronisiert werden. Ein Mahlprozess führt aber in der Regel zu einer Oberflächenvergrösserung, die mit einer Erhöhung der elektrostatischen Ladung des mikronisierten Wirkstoffes einhergeht, wodurch dann meistens das Fliessverhalten und die Wirkstoff-Dispergierung verschlechtert wird. Als Folge der Grenz- und Ladungsaktivitäten kommt es häufig zu einer Agglomeration von Wirkstoffpartikeln oder auch zur Adsorption

von Wirkstoff an Grenzflächen, die z.B. in der Anlagerung an Geräte oder Behälteroberflächen augenfällig wird.

In Aerosolzubereitungen, bei denen der Wirkstoff in verflüssigtem Treibgas suspendiert vorliegt, kann es zu ei-5 ner Deposition bzw. Ringbildung im Behälter an der Stelle kommen, wo die Flüssigphase in die Gasphase übergeht. Ohne Benetzung der mikronisierten Wirkstoffpartikel oder Abführen von Ladungen sowie Modifikation ihrer Oberflächeneigenschaften lassen sich Suspensionen nur unzureichend stabilisieren bzw. in dispergiertem Zustand halten. Die mangelhafte Benetzung bzw. Dispergierung der Wirkstoffpartikel hat auch zur Folge, dass diese in vielen Fällen eine hohe Adsorptionstendenz aufweisen und an Oberflächen, wie z.B. der Behälterinnenwand oder dem Ventil kleben, was dann zu einer Unterdosierung sowie einer schlechten Dosiergenauigkeit von Sprühstoss zu Sprühstoss führt. Bei Suspensionen ist es deshalb in der Regel erforderlich, einen oberflächenaktiven Hilfsstoff oder ein Gleitmittel zuzusetzen, um die Adsorption an Grenzflächen zu erniedrigen und eine akzeptable Dosiergenauigkeit zu erreichen. Besonders problematisch ist eine im Laufe der Lagerung eintretende Veränderung bzw. Erniedrigung des Anteils der inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD), was zu einer Abnahme der Wirksamkeit der Aerosolformulierung führt.

Zur Überwindung dieser Probleme werden in der Regel zugelassene oberflächenaktive Substanzen zugesetzt, wie sie bereits früher bei den FCKW-haltigen Formulierungen Anwendung fanden. Alternativ dazu kann in gewissen Fällen eine Modifikation der Oberflächeneigenschaften durch verschiedene Massnahmen (z.B. Coating) helfen, diese unerwünschten

Effekte zu minimieren. Weil sich aber oberflächenaktive Mittel wie Ölsäure, Sorbitantrioleat und Lecithin nur unzureichend in Hydrofluoralkanen wie HFA 134a und/oder HFA 227 lösen, wird bzw. muss ein polares Cosolvens wie z.B. Etha-5 nol zugesetzt werden, damit man die pharmazeutisch-technologischen Probleme besser beherrschen kann.

Wird allerdings Ethanol in höherer Konzentration zuqesetzt, erniedrigt sich die Dichte der Treibgasmischung, was vor allem bei Suspensionen zu einer unerwünschten Entmischung führen kann. Man kann zudem unerwünschterweise einen "nassen Spray" erhalten, weil das Treibgas viel schneller verdampft als Ethanol. Daneben kann es aber durch die Erhöhung der Löslichkeit während der Lagerung auch zu Anlösungseffekten kommen, was dann zu einem Kristallwachstum und wiederum zu einer Erniedrigung der Menge an inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD), führt.

Nachteilig ist des weiteren, dass bei Ethanolkonzentrationen von z.B. 10% oder mehr, der Anteil inhalierbarer Partikel (< 6 µm) abnimmt, weil der Spray aufgrund der andersgearteten Verdampfungseigenschaften von Ethanol zum Treibgas, Teilchen mit grösserem aerodynamischem Durchmesser ergeben kann. Als Folge davon kommt es zu einer Erniedrigung der für die Wirksamkeit entscheidenden Fine Particle Dose (FPD). Dies mag erklären, weshalb die meisten handelsüblichen Dosieraerosole als Suspensionen formuliert wurden.

Bei ethanolhaltigen. Aerosolen kann es zudem auch im Falle von Suspensionsformulierungen gelegentlich zu Problemen der Wirkstoffstabilität kommen. Ferner kann die Wirkstoffstabilität, die Wirkstoff-Dispergierung und die Fine Particle Dose auch durch Feuchtigkeit beeinträchtigt werden.

Zur Messung der aerodynamischen Partikelgrössenverteilung bzw. der FPD oder Fine Particle Fraction (FPF) eignen sich Impaktoren, wie z.B. der 5-Stufen Multistage Liquid Impinger (MSLI) oder 8-Stufen Andersen Kaskaden Impaktor (ACI), die in Chapter <601> der United States Pharmacopoeia (USP) oder in der Inhalanda Monographie der Europäischen Pharmacopoe (Ph. Eur.) beschrieben sind. Anhand der
aerodynamischen Partikelverteilung kann man mittels eines
sogenannten "Log-probability plots" (logarithmische Darstellung der Wahrscheinlichkeitsverteilung) den mittleren
aerodynamischen Teilchendurchmesser (Median Mass Aerodynamic Diameter MMAD) von Aerosol-Zubereitungen berechnen.
Mit diesen Informationen zur Partikelverteilung erhält man
Informationen, ob der Wirkstoff eher im oberen oder unteren
Lungenbereich deponiert wird.

Wie sich aus dem Vorangehenden ergibt, stellt die Einhaltung einer hohen Dosiergenauigkeit, d.h. die gleichbeibende Wirkstofffreigabe von Sprühstoss zu Sprühstoss, ein grundsätzliches Problem der Suspensions-Dosieraerosole dar, das durch den Ersatz der FCKWs noch zusätzlich erschwert wird. Die Dosiergenauigkeit hängt neben dem Ventil und Actuator im wesentlichen von den Suspensionseigenschaften ab, d.h. davon, wie gut und homogen der Wirkstoff im Treibmittel dispergiert ist und wie lange die Suspension ohne Änderung ihrer physikalischen Eigenschaften in diesem labilen Gleichgewichtszustand verbleibt. Als besonders schwierig erweist sich die Einhaltung einer hohen Dosiergenauigkeit im Falle potenter, niedrig dosierter Wirkstoffe.

Beispielsweise benötigt man für den langwirkenden Beta-agonisten Formoterol-fumarat, der bereits in sehr geringen Dosen (6 μg/Hub) therapeutisch wirksam ist, eine Formulierung, die eine hinreichend stabile Suspension ergibt, die nicht an Grenzflächen klebt und sich im Laufe der Lagerung bei unterschiedlichen Temperatur- und Feuchtebedingungen nicht verändert. Ein Überblick der am Markt befindlichen Produkte zeigt, dass es bis heute kein Dosieraerosol gibt, das Wirkstoffe in Mengen von weniger als 10 μg pro Hub (d.h. pro Strühstoss) mit einer Streuung besser als ± 25% dosieren kann.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die erwähnten Probleme von Suspensions-Dosieraerosolen möglichst weitgehend zu vermeiden und insbesondere eine medizinische Suspensionsaerosolformulierung bereitzustellen, die verbesserte Suspensions- und Haltbarkeitseigenschaften aufweist, den nachteiligen Effekt von Wasser auf die Stabilität und Dispergierung von Wirkstoffen weitestgehend unterbindet und eine hohe Dosiergenauigkeit - auch bei niedrig dosierten Wirkstoffen - gestattet.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch eine medizinische Aersolformulierung, umfassend ein festes, pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge, eine wirksame Menge eines davon verschiedenen, fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoffes mit einem mittleren Teilchendurchmesser von weniger als 6 µm und ein nicht toxisches flüssiges Treibmittel, in dem der Wirkstoff in suspendierter Form vorliegt.

Es wurde nämlich überraschenderweise gefunden, dass die Zugabe von Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalzen in subtherapeutischen Konzentrationen von beispielsweise 5 - 100 µg/Hub sehr hilfreich ist, um pharmazeutische Wirk-5 stoffe in Hydrofluoralkanen und anderen Treibmitteln zu suspendieren. Diese Substanzen, sogenannte Mastzellinhibitoren, werden bislang in Form ihrer Natriumsalze in topischen Präparaten (Augentropfen, Nasensprays) als auch in Inhalationsprodukten als Antiallergika eingesetzt. Beispielsweise offenbart FR-A-2 339 604 Dinatriumcromoglykat mit einem Wassergehalt von weniger als 5 Gew.-% sowie Aerosolformulierungen mit einem Wassergehalt von weniger als 1 Gew.-%, die 1-20 Gew.-% an fein verteiltem Dinatriumcromoglykat und als Treibmittel vorzugsweise FCKWs wie F11, F12 und F114 enthalten. In WO-A-91/11495 sind Treibgasmischungen, die ein teilfluoriertes niederes Alkan wie HFA 227, HFA 125, HFA 134a oder HFA 152a enthalten, sowie Pulveraerosole auf der Basis solcher Treibgasmischungen beschrieben, wobei als Beispiele geeigneter Arneistoffe u.a. Antiallergika wie Dinatriumcromoglykat und Nedocromil und ferner auch Wirkstoffkombinationen von Dinatriumcromoglykat mit Betamimetika bzw. PAF-Antagonisten genannt werden. Aus WO-A-92/00061 sind Aerosolformulierungen bekannt, umfassend ein Fluorkohlenwasserstoff-Treibmittel, ein polyethoxyliertes oberflächenaktives Mittel und ein Medikament, wobei als Medikament vorzugsweise das Salz einer Dicarbonsäure, beispielsweise ein Salz von Nedocromil oder Cromoglicinsäure, verwendet werden kann. In den vorbekannten Formulierungen werden die Cromoglicinsäure- oder Nedocromilsalze aber jeweils in inhalierbarer Form und in therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksamer Konzentration eingesetzt.

In kommerziellen Anwendungen wird Dinatriumcromoglykat in Dosieraerosolen in Konzentrationen von 1 mg und 5
mg/Hub eingesetzt und in Inhalationslösungen und -pulvern
in Konzentrationen von 20 mg pro Applikation. Solche Produkte sind unter dem Handelsnamen Intal® (Fisons) erhältlich und werden auch als Generika von verschiedenen Firmen
angeboten. Nedocromil-Natrium wird als Tilade® Dosieraerosol (Fisons) in einer Konzentration von 2 mg/Hub therapeutisch eingesetzt. Daneben gibt es auch Kombinationsprodukte
aus dem Antiallergikum Dinatriumcromoglykat und einem Betaagonisten, die pro Sprühstoss 1 mg Dinatriumcromoglykat und
z.B. 0,5 mg Reproterol-Hydrochlorid (Aarane® von Fisons,
Allergospasmin® von Asta Medica) oder 0,05 mg Fenoterol-Hydrobromid (Ditec® von Thomae) enthalten.

Oberraschenderweise wurde ferner festgestellt, dass anstelle bekannter inhalationszugelassener Trägerstöffe, wie z.B. Lactose oder Glucose, die hochdosierten Wirkstoffe Cromoglicinsaure und Nedocromil als Trägerstoffe verwendet werden können, wenn diese in Form ihrer Salze in subtherapeutischen Dosen eingesetzt werden. Pharmazeutisch annehmbare Salze beider Substanzen eignen sich dazu, andere Wirkstoffe zu schützen und Dosieraerosole mit vorteilhaften Produkteigenschaften zu erhalten. Wird ein pharmazeutischer Wirkstoff wie z.B. Formoterol-fumarat mit einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil als Träger gemischt, erhält man ein Pulvergemisch, das sich in den üblichen Treibmitteln meist auch ohne ein oberflächenaktives Mittel gut suspendieren lässt. Die erfindungsgemässen anionischen Trägermaterialien, die z.B. in Form ihrer Natriumsalze vorliegen können, bilden aufgrund ihrer chemischen Ladungen mit Wirkstoffen, wie z.B. Formoterol-fumarat, Levalbuterolsulfat und dergleichen Assoziate, die auch in sehr niedrigen Dosierungen genau dosiert werden können.

Überraschenderweise wurde des weiteren gefunden, dass Salze von Cromoglicinsäure und Nedocromil, wie Dinatriumcromoglykat und Nedocromil-Natrium, die chemische bzw. physikalische Stabilität von feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffen, wie z.B. Levalbuterol-sulfat, Formoterol-fumarat und dergleichen, verbessern, was möglicherweise auf ihre Hygroskopizität zurückzuführen sein könnte, indem sie gewissermassen den negativen Einfluss des Wassers auf feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffen fernhalten.

Die Adhäsionstendenz von elektrostatisch aufgeladenen Wirkstoffen wie z.B. mikronisierten Corticosteroiden wird zudem durch Zumischung von Salzen von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil, wie z.B. Dinatriumcromoglykat und/oder Nedocromil-Natrium, reduziert und ihre Dispergierungseigenschaften werden verbessert.

Die erfindungsgemässe Verwendung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil als Trägermaterialien in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge gestattet daher die Herstellung verbesserter Suspensionsaerosolformulierungen, wobei auf Hilfsstoffe wie Ölsäure, Sorbitantrioleat, Lecithin, Lactose und Glucose, die sich in Hydrofluoralkanen wie HFA 134a und HFA 227 nur unzureichend oder gar nicht lösen, gewünschtenfalls ganz oder weitgehend verzichtet werden kann. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäss verwendeten Trägermaterialien besteht darin, dass die Natriumsalze bereits als Wirkstoffe in höherer Dosierung zugelassen sind und sich damit aufwen-

dige Sicherheitsprüfungen zum Nachweis der ihrer Unbedenklichkeit erübrigen.

Die erfindungsgemässe Aerosolformulierung eignet sich grundsätzlich für beliebige als Supensionsaerosole appli-5 zierbare pharmazeutische Wirkstoffe in jeweils therapeutisch oder prophylaktisch wirksamer Menge. Beispiele bevorzugter Wirkstoffe sind Betamimetika, Anticholinergika, Antiallergika und entzündungshemmende Wirkstoffe (z.B. Corticosteroide, Leukotrienantagonisten, Cytokininhibitoren, Kaliumkanalöffner etc.). Besonders bevorzugt sind Formulierungen, die als pharmazeutischen Wirkstoff Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat dieser Wirkstoffe, wie z.B. Formoterol-fumarat, Formoterol-tartrat, Salmeterol-xinafoat, Fenoterol-Hydrobromid, Clenbuterol-Hydrochlorid, Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Glycopyrroniumbromid, Tiotropiumbromid, Mometason-furoat, Fluticason-dipropionat, Beclomethason-dipropionat oder Flunisolidacetat, enthalten, wobei optische aktive Wirkstoffe in Form ihres wirksamen Isomers oder als Isomerengemisch (z.B. Racemat) verwendet werden können. Gewünschtenfalls können die 25 erfindungsgemässen Aerosolformulierungen auch zwei oder mehrere pharmazeutisch Wirkstoffe enthalten, wobei Kombinationen von Fluticason, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Derivat davon mit Levalbuterol, Formoterol und/oder Salmeterol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Derivat davon bevorzugt sind. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen

Aerosolformulierungen auch gelöste Wirkstoffe enthalten; erfindungswesentlich ist lediglich, dass mindestens ein pharmazeutischer Wirkstoff in supendierter Form vorliegt. Wie sich aus den nachfolgenden Erläuterungen ergibt, werden 5 jedoch pharmazeutisch annehmbare Cromoglicinsäure- und Nedocromilsalze erfindungsgemäss nur als Träger verwendet, d.h. der "pharmazeutische Wirkstoff" ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung kein pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsäure oder Nedocromil.

Die erfindungsgemässe Aerosolformulierung ist besonders vorteilhaft für die Verabreichung niedrig dosierter Wirkstoffe. Die Erfindung betrifft daher insbesondere auch Aerosolformulierungen von Wirkstoffen, die in einer wirksamen Dosis von etwa 0,1 bis 100 μg pro Sprühstoss verab-15 reicht werden können, wobei solche mit einer Dosis von höchstens etwa 50 µg bevorzugt und solche mit einer Dosis von etwa 0,1 bis 20 μg besonders bevorzugt sind. Die Hubmassen handelsüblicher MDIs (Metered Dose Inhalers) liegen meist im Bereich von etwa 30 bis 130 mg (mit Ventilen ent- $_{20}$  sprechend etwa 25 bis 100  $\mu$ l) und typischerweise bei etwa 70 mg pro Sprühstoss. Dementsprechend enthalten die bevorzugten Aerosolformulierungen niedrig dosierter Wirkstoffe in der Regel etwa 0,0001 bis 0,2 Gew.-%, insbesondere höchstens etwa 0,1 Gew.-% und besonders bevorzugt etwa 0,0001 bis 0,04 Gew.-% an suspendiertem Wirkstoff.

Der zu suspendierende Wirkstoff bzw. die zu suspendierenden Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise, z.B. mittels Stift-, Kugel- oder Luftstrahlmühlen, mikronisiert oder durch kontrollierte Mikrokristallisation oder Fällung erhalten und im Treibmittel suspendiert werden. Zweckmässigerweise soll der mittlere Teilchendurchmesser

der Wirkstoffteilchen weniger als 6 µm und vorzugsweise mindestens etwa 1 µm betragen, wobei der "mittlere Teil-chendurchmesser" im Rahmen der vorliegenden Erfindung den als Median Mass Aerodynamic Diameter (MMAD) bekannten mitt-leren (Massenmittel) aerodynamischen Teilchendurchmesser bezeichnet.

Die als Träger verwendeten Salze von Cromoglicinsäure oder Nedocromil können in den erfindungsgemässen Aerosolformulierungen vorzugsweise ebenfalls in suspendierter Form mit einem mittleren Teilchendurchmesser von weniger als 6 µm (vorzugsweise mindestens etwa 1 µm) vorliegen. Sie können in an sich bekannter Weise, entweder allein oder zusammen mit dem pharmazeutischen Wirkstoff bzw. den pharmazeutischen Wirkstoff bzw. den pharmazeutischen Wirkstoffen, auf die gewünschte Teilchengrösse mikronisiert und im Treibmittel suspendiert werden. Gewünschtenfalls können die Cromoglicinsäure- und Nedocromilsalze aber auch in grösserer Teilchengrösse verwendet werden, wenn erwünscht ist, dass diese Salze nicht abgesprüht werden oder nicht in die Lunge gelangen.

Als Träger eignen sich grundsätzlich alle pharmazeutisch annehmbaren Salze von Cromoglicinsäure oder von Nedocromil, in denen eine oder beide Carboxylgruppen in deprotonierter, d.h. anionischer Form vorliegen. Bevorzugt verwendbar sind die Alkalimetallsalze und die Erdalkalimetallsalze, insbesondere die Natrium- und Kaliumsalze, wobei Dinatriumcromoglykat und Nedocromil-Natrium besonders bevorzugt sind.

Dinatriumcromoglykat und Nedocromil-Natrium werden - wie oben erwähnt - in bekannten Dosieraersolen in therapeutisch oder prophylaktisch wirksamer Menge von üblicherweise

1 mg bzw. 2 mg pro Sprühstoss verwendet. Demgegenüber werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze von Cromoglicinsäure und von Nedocromil erfindungsgemäss nicht als therapeutische oder prophylaktische Wirkstoffe, sondern bloss als Träger eingesetzt und dementsprechend nur in Mengen verwendet, denen keine signifikante therapeutische oder prophylaktische Wirkung zukommt. Die erfindungsgemäss verwendeten Mengen an Cromoglicinsauresalzen bzw. Nedocromilsalzen liegen daher in der Regel nicht über 500 µg pro 10 Sprühstoss, wobei im allgemeinen Mengen von etwa 5 bis 250 µq, insbesondere etwa 10 bis 100 µg, pro Sprühstoss bevorzugt sind. Der Anteil an Cromoglicinsäuresalzen bzw. Nedocromilsäuresalzen in den erfindungsgemässen Aerosolformulierungen liegt daher in der Regel nicht über etwa 0,7 15 Gew.-% und beträgt vorzugsweise etwa 0,007 bis 0,36 Gew.-%, insbesondere etwa 0,015 bis 0,15 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.

Bezogen auf den suspendierten Wirkstoff, kann der Anteil an Cromoglicinsäure- und Nedocromilsalzen in einem relativ breiten Bereich variieren. Im allgemeinen beträgt jedoch das Gewichtsverhältnis der Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalze zum suspendierten pharmazeutischen Wirkstoff bzw. zu den suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffen etwa 10:1 bis etwa 1:10, vorzugsweise etwa 5:1 bis etwa 1:5.

Vorzugsweise kann das Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalz im Vergleich zum pharmazeutischen Wirkstoff so ausgewählt werden, dass die Dichte dieser Materialien insgesamt mit der Dichte des Treibmittels vergleichbar ist. Beispielsweise kann mikronisiertes Formoterol-fumarat, das in HFA 227 zum Flotieren neigt, mit Dinatriumcromoglykat,

das zum Sedimentieren neigt, kombiniert werden, um das suspendierte Material besser in Schwebe zu halten und Flotation oder Sedimentation zu minimieren.

Als nicht toxische flüssige Treibmittel für die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen eignen sich grundsätzlich alle in Dosieraerosole üblicherweise verwendbaren druckverflüssigten Treibgase, beispielsweise Fluorchlorkohlenwasserstoffe wie Trichlormonofluormethan (Fl1), Dichlordifluormethan (F12), Monochlortrifluormethan (F13), Dichlormonofluormethan (F21), Monochlordifluormethan (F22), Monochlormonofluormethan (F31), 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluorethan (F113), 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F114), 1-Chlor-1,1,2,2,2-pentafluorethan (F115), 2,2-Dichlor-1,1,1-trifluorethan (F123), 1,2-Dichlor-1,1,2-trifluorethan (F123a), 2-Chlor-1,1,1,2-tetrafluorethan (F124), 2-Chlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F124a), 1,2-Dichlor-1,1difluorethan (F132b), 1-Chlor-1,2,2-trifluorethan (F133), 2-Chlor-1,1,1-trifluorethan (F133a), 1,1-Dichlor-1-fluorethan (F141b) und 1-Chlor-1,1-difluorethan (F142b), Alkane 20 wie Propan, Butan und Isobutan, fluorierte Alkane wie Octafluorpropan (F218) und insbesondere Hydrofluoralkane wie Difluormethan (HFA 32), Pentafluorethan (HFA 125), 1,1,2,2-Tetrafluorethan (HFA 134), 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a), 1,1,2-Trifluorethan (HFA 143), 1,1,1-Trifluorethan (HFA 143a), Difluorethan (HFA 152a), 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227) und dergleichen.

Bevorzugte Treibmittel sind die Hydrofluoralkane der allgemeinen Formel

$$C_XH_VF_Z$$
 (I)

worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl  $\geq$  1 bedeuten und y + z = 2x + 2 ist.

Besonders geeignet sind in der Regel jene Hydrofluroalkane der Formel I, worin x für die 2ahl 2 oder 3 steht.

Besonders bevorzugt sind Aerosolformulierungen, die HFA 134 oder HFA 227 oder Gemische dieser beiden Treibgase enthalten. HFA 134a und HFA 227 besitzen einen Dampfdruck von ca. 6 bar bzw. ca. 4,2 bar bei 20°C. Beide Treibgase unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dichte (ca. 1,2 g/ml für HFA 134a und ca. 1,4 g/ml für HFA 227), was insofern von Bedeutung ist, als durch geeignete Wahl des Treibmittels oder Treibmittelgemisches dessen Dichte besser an die Dichte der suspendierten Substanzen angeglichen und damit letztere besser in Schwebe gehalten werden können. Gewünschtenfalls kann die Dichte des Treibmittels durch Zusatz von Cosolventien oder anderen Treibgasen, wie beispielsweise Ethanol, Diethylether, Propan, n-Butan oder Isobutan, weiter erniedrigt werden.

Die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen können vorzugsweise ein oder mehrere Hydrofluoralkane der Formel I, besonders bevorzugt 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), enthalten, und ihr Anteil an der Gesamtformulierung kann vorzugsweise mindestens etwa 50 Gew.-% und besonders bevorzugt mindestens etwa 80 Gew.-% betragen. In der Regel ist es vorteilhaft, diese Treibmittel in einer Menge von 90 Gew.-% oder mehr einzusetzen.

Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen als weiteres Treibgas Stickstoff oder insbesondere Distickstoffmonoxid (Lachgas) und/oder Kohlendioxid in einer Menge von etwa 0,0001 bis 10 Gew.-% enthalten. Konzentrationen von etwa 0,01 bis 3 Gew.-% sind im

allgemeinen bevorzugt und Konzentrationen von etwa 0,1 bis 1,0 Gew.-% besonders bevorzugt; höhere Konzentrationen sind in der Regel nur dann sinnvoll, wenn die Formulierung einen vergleichsweise hohen Anteil an Cosolventien enthält. Es 5 wurde nämlich überraschenderweise gefunden, dass man Treibgase mit vorteilhafteren Eigenschaften erhalten kann, wenn man den üblichen Treibgasen, insbesondere den genannten Hydrofluoralkanen, eine geringe Menge an Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid zusetzt. Derartige Treibgasgemische 10 zeigen - im Unterschied zu Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid als alleinige Treibgase - bei zunehmender Entleerung nur eine geringfügige Abnahme des Binnendrucks im Behältnis, was deren Verwendung als Treibmittel für Dosieraerosole ermöglicht. Zudem wurde überraschenderweise festge-15 stellt, dass die Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid die Suspendierung von pharmazeutischen Wirkstoffen erleichtert, womit eher auf die Zugabe von oberflächenaktiven Stoffen und/oder Cosolventien verzichtet oder zumindest deren Anteil verringert werden kann. Des weiteren wurde gefunden, dass durch Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid die unerwünschte Deposition von Wirkstoff im Oropharynx reduziert und gleichzeitig die Fine Particle Dose erhöht werden kann. Ferner kann man durch Zugabe dieser Treibgase Sauerstoff aus den Hydrofluoralkanen 25 oder anderen Treibmitteln verdrängen, was die Lagerstabilität von oxidationsempfindlichen Wirkstoffen verbessert, und je nach Menge an Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid den Binnendruck im Aerosolbehältnis so einstellen, wie es für die jeweilige Anwendung am sinnvollsten ist.

Im allgemeinen sind Aerosolformulierungen bevorzugt, die bei 20°C einen Druck von etwa 3 bis 10 bar, insbesondere etwa 3,5 bis 6 bar, aufweisen. Bei Verwendung von Cosolventien oder Treibmitteln mit niedrigem Dampfdruck kann ein allenfalls niedrigerer Druck vorzugsweise durch Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid entsprechend erhöht werden.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Aerosolformulierungen kann in an sich bekannter Weise dadurch erfolgen, dass man den mikronisierten pharmazeutischen Wirkstoff und ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsaure und/oder Nedocromil dem Treibmittel zusetzt und, gewünschtenfalls, Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid unter Druck einleitet. Diese Schritte können grundsätzlich in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Bei Verwendung von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid ist es jedoch in der Regel bevorzugt, zuerst dieses in das Treibmittel 15 einzuleiten und dann den mikronisierten Wirkstoff und das Cromoglicinsaure- und/oder Nedocromilsalz zuzusetzen. Die Formulierungen können unter Verwendung von üblichen Rührern und Homogenisatoren hergestellt werden. Zur Abfüllung können bekannte Verfahren, wie die Kalt- oder Druckfülltechnik oder Modifikationen dieser Techniken, eingesetzt werden. Als Behältnisse eignen sich beispielsweise drucksichere Behälter aus Glas, Kunststoff oder Aluminium, die mit Dosierventilen von z.B. 10 bis 140 µl bestückt und mit handelsüblichen - auch atemzuggetriggerten - Mundrohradaptern versehen werden können.

Obwohl sich der Zusatz von Cosolventien und oberflächenaktiven Mittel infolge der Verwendung von Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalzen und allenfalls infolge der Verwendung von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid meist erübrigt, kann die Zugabe einer geringen Menge an Cosolvens gelegentlich von Vorteil sein. Als Cosolventien

eignen sich beispielsweise Wasser, Alkohole mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkane mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und Dialkylether mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele bevorzugter Cosolventien sind: Ethanol, Propanol, Isopropa-5 nol, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Propan, Butan, Isobutan, Pentan, Dimethylether und Diethylether, wobei Ethanol, Glycerin, Propylenglykol und Diethylether oder deren Gemische und insbesondere Ethanol in der Regel besonders bevorzugt sind. Bevorzugte Cosolvensgemische, mit denen zugleich eine Gleitmittelwirkung erreicht wird, sind Ethanol zusammen mit Glycerin und/oder Propylenglykol sowie Diethylether zusammen mit Glycerin und/oder Propylenglykol. Im allgemeinen liegt der Anteil an Cosolventien, falls vorhanden, nicht über etwa 15 Gew.-%, vorzugsweise nicht über etwa 10 Gew.-% und meist nicht über etwa 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.

Die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen können vorzugsweise im wesentlichen frei von oberflächenaktiven Mitteln sein, d.h. vorzugsweise weniger als etwa 0,0001 Gew.-% an oberflächenaktiven Mitteln enthalten. Gewünschtenfalls können sie jedoch oberflächenaktive Mittel wie Ölsäure, Lecithin, Sorbitantrioleat, Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Polyoxyethylen(20) sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen(20) sorbitanmonostearat, Polyoxyethylen(20)—sorbitanmonooleat, Polyoxypropylen-polyoxyethylen-Blockcopolymere, Polyoxypropylen-polyoxyethylen-ethylendiamin-Blockcopolymere, ethoxyliertes Ricinusöl und dergleichen enthalten, wobei der Anteil an oberflächenaktiven Mitteln, falls vorhanden, vorzugsweise etwa 0,0001 bis 1 Gew.-%, insbesondere etwa 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen kann.

Weiterhin können die erfindungsgemassen Aerosolformulierungen gewünschtenfalls Puffersubstanzen oder Stabilisatoren wie Citronensäure, Ascorbinsäure, Natrium-EDTA, Vitamin E, N-Acetylcystein und dergleichen enthalten. Im allgemeinen werden solche Substanzen, falls vorhanden, in Mengen von nicht mehr als etwa 1 Gew.-%, beispielsweise in einer Menge von etwa 0,0001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, verwendet.

Die erfindungsgemässe Verwendung von Cromoglicinsäure- und/oder Nedocromilsalzen gestattet somit die Herstellung verbesserter Suspenionsaerosolformulierungen von pharmazeutischen Wirkstoffen, insbesondere von niedrig dosierten Wirkstoffen. Die Erfindung betrifft daher ebenfalls die
Verwendung eines festen, pharmazeutisch annehmbaren Salzes
von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in therapeutisch
und propylaktisch unwirksamer Menge in einer medizinischen
Suspensionsaerosolformulierung zur Reduzierung unerwünschter Adsorption bzw. zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit
und/oder Verringerung der Feuchtigkeitsempfindlichkeit eines suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes.

Mit der erfindungsgemässen Formulierungstechnologie ist es also möglich, Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen als Dosieraerosole mit vorteilhafteren Eigenschaften herzustellen, wie nachfolgend anhand einiger Beispiele weiter veranschaulicht wird.

#### Beispiel 1

6 g mikronisiertes Formoterol-fumarat und 12 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren je 35 kg HFA 134a und HFA

15

227 zugegeben, die zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 3 Gew.-% Ethanol versetzt wurden. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

## Beispiel 2

2 g mikronisiertes Ipratropiumbromid und 10 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden gemischt und in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10 kg HFA 227 zugegeben, 10 das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Kohlendioxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

## Beispiel 3

2,5 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid und 2,5 g mikronisiertes Nedocromil-Natrium werden gemischt und in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 90:10) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 1 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die 25 erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

#### Beispiel 4

Eine Pulvermischung, bestehend aus 5 g mikronisiertem Formoterol-fumarat, 20 g mikronisiertem Glycopyrroniumbromid und 25 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat, wird in

einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 70 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

#### Beispiel 5

2,5 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid, 5 g mikronisiertes Levalbuterol und 5 g mikronisiertes Nedocromil-Natrium werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 80:20) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,25 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

#### Beispiel 6

5 g mikronisiertes Formoterol-fumarat, 30 g mikronisiertes Fluticason-propionat und 10 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 70 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

#### Beispiel 7

20 g mikronisiertes Tiotropiumbromid und 10 g mikronisiertes Nedocromil-Natrium werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 70 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 70:30) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 0,5 Gew.-% Ethanol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

#### Beispiel 8

3 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid, 3 g mikronisiertes Salmeterol-xinafoat und 3 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden gemischt und in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 75:25) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,25 bar eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

## Beispiel 9

Eine Pulvermischung, bestehend aus 10 g mikronisiertem Budesonid und 1 g mikronisiertem Dinatriumcromoglykat,
wird in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter
Rühren 7 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA
134a (Gewichtsverhältnis 65:35) zugegeben, das zuvor in
einem anderen Druckansatzkessel mit 1 Gew.-% Ethanol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspen-

25

sion mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

#### Beispiel 10

0,5 g mikronisiertes Formoterol-fumarat und 2,0 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 7,0 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 3 Gew.-% Ethanol und 0,02 Gew.-% Glycerin versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

### Beispiel 11

Eine Pulvermischung, bestehend aus 10 g mikronisiertem Budesonid, 0,5 g mikronisiertem Formoterol-tartrat und 1 g Dinatriumcromoglykat, wird in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 70 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol und 0,2 Gew.-% Propylenglykol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

## Beispiel 12

Eine Pulvermischung, bestehend aus 0,5 g mikronisiertem Formoterol-tartrat, 10 g mikronisiertem Fluticason-dipropionat und 1 g mikronisiertem Dinatriumcromoglykat, wird in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 7 kg

HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Diethylether und je 0,02 Gew.-% Benzalkoniumchlorid, Citronensäure und Propylenglykol versetzt wurde. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

## Beispiel 13

3 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid, 3 g mikronisiertes Salmeterol-xinafoat, 3 g mikronisiertes Dinatrium-cromoglykat, 0,03 g Natrium-EDTA und 0,03 g Glycerin werden gemischt und in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 10,5 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 75:25) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,25 bar eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

#### Patentansprüche

- 1. Medizinische Aerosolformulierung, umfassend ein festes, pharmazeutisch annehmbares Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge, eine wirksame Menge eines davon verschiedenen, fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoffes mit einem mittleren Teilchendurchmesser von weniger als 6 µm und ein nicht toxisches flüssiges Treibmittel, in dem der Wirkstoff in suspendierter Form vorliegt.
- 2. Aerosolformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil ein Alkalimetallsalz oder ein Erdalkalimetallsalz, vorzugsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, ist.
- Aerosolformulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil Dinatriumcromoglykat oder Nedocromil-Natrium ist.
- 4. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in suspendierter Form mit einer Teilchengrösse von weniger als 6 μm vorliegt.
  - 5. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz von Cromoglicinsäure oder Nedocromil in einer Menge von 5 bis 250  $\mu$ g, vorzugsweise 10 bis 100  $\mu$ g, pro Sprühstoss vorliegt.

- 26 -

- Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Cromoglicinsaure- und/oder Nedocromilsalz und der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff im Gewichtsverhältnis von 10:1 bis 1:10, vorzugsweise 5:1 bis 1:5, vorliegen.
- 7. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum, Anticholinergikum, Antiallergikum oder einen entzündungshemmenden Wirkstoff enthält.
- 8. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Be-15 clomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon enthält.
  - 9. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der suspendierten Wirkstoff in einer Menge von 0,0001 bis 0,2 Gew.-%, vorzugsweise höchstens 0,1 Gew.-%, vorliegt.
    - 10. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutische Wirkstoffe Fluticason, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid oder eine pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon in Kombination mit Levalbuterol, Formoterol und/oder Salmeterol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Derivat davon enthält.

11. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Treibmittel ein oder mehrere Hydrofluoralkane der allgemeinen Formel

$$C_X H_V F_Z$$
 (I)

- worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl  $\geq$  1 bedeuten und y + z = 2x + 2 ist, enthält.
- 12. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan enthält.
  - 13. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-% enthält.
  - 14. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie bei 20°C einen Druck von 3 bis 10 bar, vorzugsweise 3,5 bis 6 bar, aufweist.
- 15. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Cosolvens, vorzugsweise Ethanol, Glycerin, Propylenglykol und/oder Diethylether, enthält.
  - 16. Aerosolformulierung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie höchstens 15 Gew.-%, vorzugsweise höchstens 10 Gew.-%, an Cosolvens enthält.

- 17. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie im wesentlichen frei von oberflächenaktiven Mitteln ist.
- 18. Verwendung eines festen, pharmazeutisch annehmbaren

  5 Salzes von Cromoglicinsäure und/oder Nedocromil in therapeutisch und prophylaktisch unwirksamer Menge in einer medizinischen Suspensionsaeorosolformulierung zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit und/oder Verringerung der Feuchtigkeitsempfindlichkeit eines suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int tional Application No PCT/CH 99/00360

A. CLASSI IPC 7	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/12 A61K47/22		
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classific	cation and IPC	
B. FIELDS	SEARCHED		
Minimum do IPC 7	cumentation searched (classification system followed by classification A61K	ion symbols)	·
Documental	ion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the fields so	archad
Electronic d	ala base consulted during the international search (name of data be	sse and, where practical, search terms used	)
			!
-			
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Cdation of document, with indication, where appropriate of the re	levant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 339 604 A (FISONS LTD) 26 August 1977 (1977-08-26) page 1, line 24-27 page 3, line 9,10		1-17
A	page 6, line 25-28  DE 40 03 272 A (BOEHRINGER INGEL 8 August 1991 (1991-08-08) cited in the application	HEIM KG)	1-17
	column 1, line 44-47 column 3, line 13-15 claims 9,11		
А	WO 92 00061 A (FISONS PLC) 9 January 1992 (1992-01-09) cited in the application page 6, line 2-10 page 7, line 6-16		1-17
Furth	ner documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed	h annex.
• Special cal	egaries of cited documents :	T' later document published after the inte or priority date and not in conflict with	mational filing date the application but
consid	nt defining the general state of the art which is not ered to be of particular relevance locument but published on or after the international etc	cited to understand the principle or the invention.  "X" document of particular relevance; the country be considered novel or cannot	laimed invention
which i	nt which may throw doubts on priority claim(s) or a cited to establish the publication date of another or other special reason (as specified)	involve an inventive step when the do "Y" document of particular relevance; the c cannot be considered to involve an inv	cument is taken alons laimed invention rentive step when the
other n	nt referring to an oral disclosure, use, exhibition or near the state of the international filling date but an the priority date daimed	document is combined with one or mo ments, such combination being obviou in the art.  "&" document member of the same patent	s to a person skilled
	ctual completion of the international search	Date of mailing of the international sea	
12	2 October 1999	18/10/1999	
Name and m	halling address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  NL - 2280 MV Rijswijk  Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  Fax: (+31-70) 340-3018	Authorized officer  La Gaetana, R	

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inti tional Application No PCT/CH 99/00360

Patent document		Publication		Patent family	Publication
cited in search report	l	date		member(s)	date
FR 2339604	Ά	26-08-1977	GB	1562901 A	19-03-1980
			ĀŪ	512593 B	16-10-1980
			AU	2162677 A	03-08-1978
			BE	850727 A	25-07-1977
			CA	1120401 A	23-03-1982
			CA.	1176171 A	16-10-1984
			CY	1146 A	10-09-1982
			ĎÉ	2703119 A	04-08-1977
			DK	38077 A,B,	31-07-1977
			DK	357588 A,B,	29-06-1988
			ES	455478 A	01-02-1978
			FI	770215 A	31-07-1977
					14-05-1982
			HK	18582 A	•
			ΙE	44760 B	24-03-1982
			JP	1366290 C	26-02-1987
			JP	52094411 A	09-08-1977
			JP	61029929 B	10-07-1986
			LU	76661 A	03-08-1977
			MY	1483 A	31-12-1983
			NL	7700911 A,B,	02-08-1977
			NZ	183157 A	31-08-1979
			SE	442268 B	16-12-1985
			SE	7700888 A	31-07-1977
			SE	442267 B	16-12-1985
			SE	8107278 A	04-12-1981
			SG	14982 G	17-02-1984
			US	4405598 A	20-09-1983
			ZA	7700509 A	25-01-1978
DE 4003272	Α	08-08-1991	AT	165863 T	15-05-1998
UL 40032/2	n	Á0 00 1331	ΑÜ	650001 B	09-06-1994
			AU	7211391 A	21-08-1991
			CA	2075058 A	04-08-1991
		•	ČŠ	9100264 A	15-09-1991
			DE	59108979 D	10-06-1998
			WO	9111495 A	08-08-1991
			EP	0514415 A	25-11-1992
			ES	2117964 T	01-09-1998
			FI	923490 A	03-08-1992
			HK	1010786 A	25-06-1999
			HR	940735 A	30-06-1997
			IL	97028 A	26-08-1994
•		•	JP	5504160 T	01-07-1993
				302419 B	02-03-1998
			NO PT		31-10-1991
			PT	96634 A,B	31-10-1991 30-04-1998
			SI	9110156 A,B	0KK1_6A_0
WO 9200061	A	09-01-1992	AT	147973 T	15-02-1997
=	-		AU	8055691 A	23-01-1992
			- CA	2085884 A	30-12-1991
			DE	69124374 D	06-03-1997
			DE	69124374 T	19-06-1997
			DK	536235 T	14-04-1997
			EP	0536235 A	14-04-1993
			ĒS	2096653 T	16-03-1997.
			FΪ	925852 A	23-12-1992
			GR	3023065 T	30-07-1997

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional Application No

Patent document cited in search report	Publication date	Pat me	ent family ember(s)		Publication date
WO 9200061 A		JP PT SK US	2854974 98133 392592 5846521	A A	10-02-1999 30-04-1992 06-07-1994 08-12-1998
•					
•					
				•	
					•
		•			
			-		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int- tionales Aktenzeichen
PCT/CH 99/00360

		1017011 337	
A. KLASSII IPK 7	Fizierung des anmeldungsgegenstandes A61K9/12 A61K47/22		·
Nach dar Ini	ternationalen Patentklessifikation (IPK) oder nach der nationalen Klas	silikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE		
Recherchier IPK 7	ter Mindestprütstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo A61K	le)	
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstotl gehörende Veröffentlichungen, so	weit diese unter die recherchierten Gebiete	tallen
Während de	r internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	ame der Datenbank und evil. verwendete \$	Suchbegrille)
	COURT INVESTIGATION AND ADDRESS AND ADDRESS AND ADDRESS ADDRES		
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  Bezeichnung der Veröflentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Kalagoria	Dozeniani des veraini i santa di santa		
Α	FR 2 339 604 A (FISONS LTD) 26. August 1977 (1977-08-26)		1-17
	Seite 1, Zeile 24-27 Seite 3, Zeile 9,10 Seite 6, Zeile 25-28		
A	DE 40 03 272 A (BOEHRINGER INGELH 8. August 1991 (1991-08-08) in der Anmeldung erwähnt	EIM KG)	1-17
	Spalte 1, Zeile 44-47 Spalte 3, Zeile 13-15 Ansprüche 9,11		
A	WO 92 00061 A (FISONS PLC) 9. Januar 1992 (1992-01-09) in der Anmeldung erwähnt		1-17
	Seite 6, Zeile 2-10   Seite 7, Zeile 6-16		
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	Sizhe Anhang Patenttamitie	
* Besondere *A* Veröffer eber n	o Kategorien von angegebenen Veröllenlächungen nillichung, die den allgameinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzusehen ist	T' Spätere Veröffentlichung, die nech dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmektung nicht kollidiert, sondern nu Erfindung zugrundellegenden Prinzips	worden ist und mit der rzum Verständnis des der
Anmai " Verölfer	ntlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweilelhaft er-	Theorie ängsgeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedet kann allein aufgrund dieser Veröffentlik erfinderischer Tätigkeit beruhend betre	chung nicht als neu oder auf
schein andere soll od ausgel "O" Veröller eine B	en zu lessen, oder durch die das verorientierungsacht miener nim Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden ier die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie führt) nitichung, die sich auf eine mündliche Oftenberung, enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	"Y" Veröflentlichung von besonderer Beder kann nicht als auf erfinderischer Täligk werden, wenn die Veröflentlichung mit Veröflentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann	itung: die beanspruchte Erlindung leit beruhend betrachtet einer oder mehreren anderen Verbindung gebracht wird und naheliegend ist
dem b	nllichung, die vor dem internationalen. Anmeldedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Abachtusses der internationalen Recherche	*& Verölfentlichung, die Mitglied derselben Absendedatum des Internationalen Re	
	2. Oktober 1999	18/10/1999	
	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Europäisches Patenternt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	La Gaetana, R	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Into ionales Aktenzeichen
PCT/CH 99/00360

Im Recherchenberich angeführtes Patentdoku		Datum der Veröffentlichung		itglied(er) der Patentlamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 2339604	A	26-08-1977	GB AU BE CCY DK BE CCY DK BE FI HE JP JP LMY NN SE SE SE SE SE SE SE SE	1562901 A 512593 B 2162677 A 850727 A 1120401 A 1176171 A 1146 A 2703119 A 38077 A,B, 357588 A,B, 455478 A 770215 A 18582 A 44760 B 1366290 C 52094411 A 61029929 B 76661 A 1483 A 7700911 A,B, 183157 A 442268 B 7700888 A 442267 B 8107278 A 14982 G	19-03-1980 16-10-1980 03-08-1978 25-07-1977 23-03-1982 16-10-1984 10-09-1982 04-08-1977 31-07-1977 29-06-1988 01-02-1978 31-07-1977 14-05-1982 24-03-1982 24-03-1982 26-02-1987 09-08-1977 10-07-1986 03-08-1977 31-12-1983 02-08-1977 31-12-1983 02-08-1977 31-08-1977 16-12-1985 31-07-1977 16-12-1985 04-12-1981 17-02-1984
DE 4003272	A	08-08-1991	SG US ZA AT AU CA CS DE WO EP ES FI HK HR IL JP NO PT SI	14982 G 4405598 A 7700509 A  165863 T 650001 B 7211391 A 2075058 A 9100264 A 59108979 D 9111495 A 0514415 A 2117964 T 923490 A 1010786 A 940735 A 97028 A 5504160 T 302419 B 96634 A,B 9110156 A,B	17-02-1984 20-09-1983 25-01-1978 
WO 9200061	A	09-01-1992	AT AU CA DE DE DK EP ES FI GR	147973 T 8055691 A 2085884 A 69124374 D 69124374 T 536235 T 0536235 A 2096653 T 925852 A 3023065 T 98666 A	15-02-1997 23-01-1992 30-12-1991 06-03-1997 19-06-1997 14-04-1997 14-04-1993 16-03-1997 23-12-1992 30-07-1997 12-04-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröllentlichungen, die zur seiben Patentlamilie gehören

Intit tonales Aktenzeichen
PCT/CH 99/00360

	die zur selben Patentfamilie ge	PC17CH 99700360			/00360
Im Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mi	Mitglied(er) der Datum e Patentfamilie Veröffentlic		
WO 9200061 A		JP PT SK US	2854974 B 98133 A 392592 A 5846521 A	i i	10-02-1999 30-04-1992 06-07-1994 08-12-1998
•					
•					
,					
•	·				